

Mecanismos cerebrales de reforzamiento del alcohol.

II. Bases neuroquímicas: papel del sistema opioide

Milagros Méndez*
Carlos Cruz*

Summary

Numerous evidence suggest the existence of a biological component in the brain reinforcement mechanisms elicited by alcohol. Neuroscience research has focused on the investigation of the neural substrates and the neurotransmitter systems involved in these mechanisms. Several studies show that brain dopaminergic, serotonergic and opioid systems play a key role in these processes.

Alcohol increases dopaminergic and serotonergic transmission in brain regions linked to reward pathways. Dopaminergic and serotonergic agonist administration reduces alcohol intake, whereas dopaminergic antagonist administration increases it. Some studies suggest that D₂, 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors may participate in these responses.

Alcohol and opioid peptides share many pharmacological characteristics and show similar effects on behavior in animals and man. The opioid system has been postulated to mediate alcohol positive reinforcement effects. Alcohol intake is altered by the administration of exogenous opioid peptides and the activity of the opioid system is in turn affected by alcohol. Ethanol modifies the synthesis and release of some opioid peptides as well as the activity of mu and delta opiate receptors. On the other hand, the administration of selective mu and delta opiate receptor antagonists reduces alcohol preference and intake in animals. Opiate antagonists like naltrexone reduce the reinforcing properties of alcohol in social drinkers and decrease the excessive intake of the substance. Consequently, it is possible that alcohol preference may be associated with an enhanced activation of the opioid system.

The development of pharmacological agents able to modify the transmission of opioid peptides, as well as that of other neurotransmitters in the brain, has a potential therapeutic use in the treatment of alcoholism in humans.

Key words: Brain reinforcement mechanisms, dopaminergic mesolimbic system, dopamine, serotonin, opioid system.

Resumen

Numerosas evidencias sugieren la existencia de un componente biológico en los mecanismos cerebrales de reforzamiento del alcohol. Las investigaciones en neurociencias se

*Departamento de Endocrinología y Departamento de Genética Psiquiátrica, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México D.F.

han centrado en el estudio de los sustratos neurales y los sistemas de neurotransmisores implicados en estos mecanismos. Varios estudios muestran que los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y de péptidos opiáceos en el cerebro juegan un papel clave en estos procesos.

El alcohol aumenta la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica en regiones cerebrales asociadas a las vías de recompensa. La administración de agonistas dopaminérgicos y serotoninérgicos reduce la ingesta de alcohol, mientras que la de antagonistas dopaminérgicos la aumenta. Algunos estudios sugieren que los receptores D₂, 5-HT_{1A} y 5-HT₃ participan en estas respuestas.

El alcohol y los péptidos opiáceos comparten muchas características farmacológicas y exhiben efectos similares sobre el comportamiento en animales y en el hombre. Se ha postulado al sistema opioide como posible mediador de los efectos reforzadores positivos del alcohol. El consumo de la sustancia es alterado por la administración de péptidos opiáceos exógenos, y el alcohol, a su vez, afecta la actividad del sistema opioide. El etanol modifica la síntesis y la liberación de algunos péptidos opiáceos, así como la actividad de los receptores opiáceos mu y delta. Por otro lado, la administración de antagonistas selectivos de los receptores mu y delta reduce la preferencia por alcohol y la ingesta de la sustancia en animales. Los antagonistas opiáceos como la naltrexona, reducen las propiedades reforzadoras del alcohol en bebedores sociales y disminuyen la ingesta excesiva de la sustancia. En consecuencia, es posible que la preferencia por alcohol esté asociada con una activación aumentada del sistema opioide.

El desarrollo de agentes farmacológicos capaces de modificar la transmisión de los péptidos opiáceos, así como la de otros neurotransmisores en el cerebro, tiene un uso terapéutico potencial para el tratamiento del alcoholismo en humanos.

Palabras clave: Mecanismos cerebrales de reforzamiento, sistema dopaminérgico mesolímbico, dopamina, serotonina, sistema opioide.

Introducción

Aunque hasta la fecha no se ha descrito la existencia de un receptor específico para etanol, es claro que éste puede alterar tanto las propiedades físicas de los lípidos de las membranas como la función de diversas proteínas celulares en varios tejidos del organismo. Sin embargo, los estudios sobre los efectos del alcohol a nivel molecular han mostrado que la sustancia afecta

de manera importante la función de proteínas neuronales específicas.

El alcohol modifica la actividad de los sistemas neuronal y neuroendócrino por medio de alteraciones en varios sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores. Los estudios sobre los mecanismos de acción de drogas que, como el alcohol, son fuertemente reforzadoras y adictivas, sugieren que la dopamina, la serotonina, el ácido γ -aminobutírico (GABA), el glutamato y el sistema opioide juegan un papel importante en estos procesos (26,36,71).

Dado que los sistemas monoaminérgicos han sido ampliamente estudiados en relación con las conductas de ingesta de alcohol, revisaremos aquí muy brevemente algunos aspectos de los efectos de la sustancia sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico. Por el contrario, el sistema opioide ha sido estudiado sólo muy recientemente, por lo que centraremos esta revisión en los aspectos fundamentales de la forma en que estos sistemas son afectados por la administración de alcohol.

Dopamina

La dopamina es un neurotransmisor fundamental en el perfil de adicción a la cocaína, una droga de abuso muy consumida. El alcohol, como la cocaína, modifica la transmisión dopaminérgica en áreas cerebrales asociadas a las vías de reforzamiento (6). La ingesta de alcohol aumenta los niveles de dopamina (6,79) y la actividad neuronal (43) en el núcleo *accumbens* y otras áreas cerebrales. En particular, el alcohol aumenta la frecuencia de disparo de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV) (25). Estas neuronas proyectan principalmente a regiones límbicas y corticales del cerebro anterior, las cuales en conjunto han sido postuladas como los sustratos neurales de los efectos reforzadores de las drogas de abuso (figura 1). Asimismo, el alcohol estimula la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (15,37), y aumenta su metabolismo en otras áreas que probablemente están también involucradas en los sistemas cerebrales de reforzamiento (19).

La modificación de la transmisión dopaminérgica altera la auto-administración de alcohol en ratas. De manera general, la administración sistémica de agonistas la disminuye, mientras que la de antagonistas la aumenta (49,60). De manera similar, la aplicación local de un antagonista en el núcleo *accumbens* aumenta la ingesta de alcohol (42). Estos datos sugieren que los animales consumen más alcohol en un intento por compensar la falta de estimulación dopaminérgica en esta región. Esta sugerencia es apoyada por estudios que muestran que en las ratas P (que prefieren alcohol) la actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico se encuentra disminuida (49,51). Por otra parte, uno de los elementos de este sistema que ha recibido mayor atención es el receptor D_2 dopaminérgico, y se ha sugerido que éste tiene un papel importante en las conductas de consumo de alcohol (49).

El mecanismo de acción del alcohol sobre la transmisión dopaminérgica no es claro. Es probable que la

sustancia aumente los niveles cerebrales de dopamina gracias a una actividad incrementada de las neuronas dopaminérgicas en el ATV (25), lo cual aumentaría la liberación del transmisor en la zona de terminales presinápticas en el núcleo *accumbens*. Aparentemente ocurren cambios en las propiedades eléctricas de las neuronas del ATV, ya que se han observado tasas de disparo alteradas principalmente en esta región del cerebro (5). Así, el efecto global del alcohol parece ser el de aumentar la concentración de dopamina en las sinapsis.

Por otra parte, algunas evidencias indican que el alcohol también afecta la transmisión dopaminérgica en la vía nigroestriatal. La administración de dosis bajas de alcohol aumenta la síntesis y la liberación de dopamina en el estriado (17,64) y la frecuencia de disparo de las células dopaminérgicas localizadas en la *substantia nigra (pars compacta)* (50). Se ha sugerido que la actividad dopaminérgica de esta vía determina la sensibilidad cerebral al alcohol y que podría representar un componente importante en los procesos de adicción (81).

Serotonina

La serotonina (5-HT) ha sido asociada con trastornos de ansiedad y comportamientos agresivos y antisociales, los cuales se manifiestan de manera importante en el alcoholismo.

La administración de alcohol a ratas aumenta los niveles de metabolitos de 5-HT en el núcleo *accumbens*, la corteza frontal y la parte anterior del estriado, lo que sugiere una actividad serotoninérgica incrementada (51). Por otra parte, varios estudios han demostrado que en varias regiones del cerebro de las ratas P (52,53) y HAD (49), se encuentran niveles inferiores de 5-HT y de su metabolito primario, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que los observados en las ratas NP y LAD, respectivamente. Se ha sugerido que estos niveles disminuidos pueden ser la consecuencia de una transmisión decrementada de los sistemas serotoninérgicos (49). La administración aguda de altas dosis de alcohol parece aumentar la transmisión serotoninérgica central (47). En particular, este aumento en las ratas P y HAS parece deberse a la transmisión de los sistemas serotoninérgicos en los núcleos de rafé dorsales en el cerebro (49). Esto sugiere que ciertas vías serotoninérgicas están involucradas en el control del comportamiento de ingesta de alcohol (figura 1).

La administración sistémica de drogas que aumentan la actividad serotoninérgica, o que actúan como agonistas 5-HT, reducen la ingesta de alcohol (30,48, 49). Sin embargo, los antagonistas 5-HT también reducen el consumo de la sustancia (18), un hecho que requiere de más investigación, debido a las diferencias esperadas entre las acciones de ambos tipos de drogas. La mayor parte de las investigaciones se ha centrado en determinar los tipos de receptores 5-HT implicados y los sitios cerebrales en los cuales tienen lugar los efectos del alcohol. Varios estudios sugieren una interacción directa entre el alcohol y el receptor 5-HT₃, que pertenece a la familia de receptores acoplados a

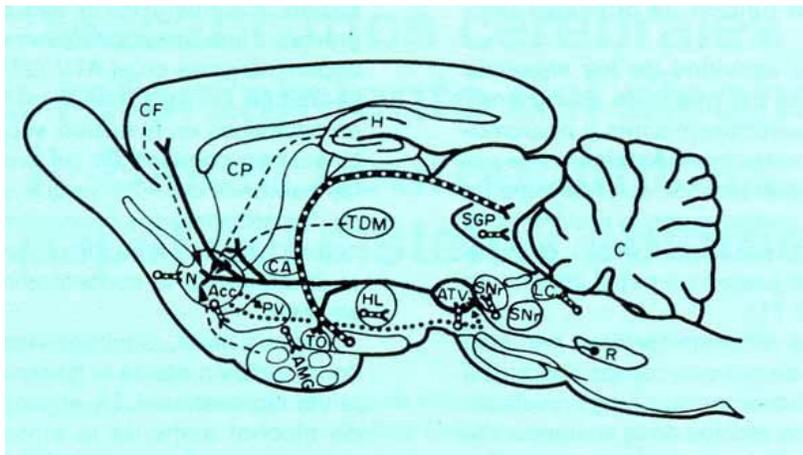


Figura 1. Sistemas de neurotransmisores implicados en las vías de recompensa y reforzamiento positivo de diversas drogas de abuso. El sistema dopaminérgico mesolímbico (—) se origina en el grupo de células A10 en el área tegmental ventral (ATV) y proyecta hacia el núcleo *accumbens* (N. Acc.), el tubérculo olfatorio (TO), la corteza frontal (CF) y la parte ventral del caudado-putamen (CP). Neuronas serotoninérgicas en los núcleos de rafé (R) proyectan hacia el ATV (—·—). El sistema opioide endógeno (·····) incluye circuitos encefalinérgicos locales (segmentos cortos) y el circuito endorfinérgico hipotalámico del cerebro medio (segmento largo) (·-·-·-·-·) representa las vías aferentes del sistema límbico al núcleo *accumbens* y (·-·-·-·-·) las vías eferentes del núcleo *accumbens* probablemente implicadas en la recompensa de las drogas de abuso. AMG amígdala, C cerebelo, CA comisura anterior, H hipocampo, HL hipotálamo lateral, LC locus coeruleus, PV pallidum ventral, SGP *substantia gris periacueductal*, SNr *sustantia nigra pars reticulata*, TDM tálamo dorsomedial.

Modificado de Schulteis y Koob (1994) (66).

canales iónicos activados por ligandos (10,80). La exposición aguda al alcohol potencia la función del receptor 5-HT₃ en neuronas aisladas y en células de neuroblastoma (45). Los antagonistas selectivos 5-HT₃ atenúan los aumentos de dopamina inducidos por alcohol en el núcleo *accumbens in vivo* (6,79), efecto que también ha sido observado después de la administración local de alcohol en esta región. Probablemente, otros subtipos de receptores 5-HT, como el 5-HT_{1A}, están implicados en las conductas de ingesta de alcohol (49).

Péptidos opioides

El alcohol y los opioides comparten numerosas características farmacológicas y tienen efectos similares sobre el comportamiento en animales y en el humano. Como la cocaína y las anfetaminas, el alcohol y los opioides estimulan la actividad motora a través de la activación del circuito dopaminérgico del tracto medial del cerebro anterior (37,77,78), vía que también es activada por estimulación eléctrica cerebral de recompensa. Bajas dosis de opioides inducen actividad locomotora a través de la activación de células dopaminérgicas en el ATV, mientras que altas dosis activan el área de terminales dopaminérgicas en el núcleo *accumbens* (39, 40, 78). Como el alcohol, los opioides exhiben efectos bifásicos sobre la actividad locomotora. Dosis bajas producen activación psicomotora y euforia, mientras que dosis altas causan sedación (24,78). Ambos tipos de sustancias pueden ser auto-administradas hasta el punto del abuso y producir tolerancia y dependencia

física. Observaciones clínicas muestran que la ingesta de alcohol disminuye en sujetos dependientes de opioides, mientras que en los periodos de privación de éstos el consumo de alcohol aumenta considerablemente. Esto sugiere que el alcohol y los opioides tienen efectos farmacológicos similares y mecanismos biológicos comunes. Wise y Bozarth (1987) (78) han sugerido que la dependencia al alcohol y a los opioides podría estar mediada por un mecanismo común que involucra vías dopaminérgicas de reforzamiento en el cerebro.

Se ha sugerido que las propiedades reforzadoras del alcohol se deben, al menos en parte, a la activación del sistema opioide por el alcohol (71). Esta hipótesis proviene de varias líneas de investigación, en las que, por un lado, se estudian los efectos de la administración de péptidos opioides exógenos sobre el consumo de alcohol y sobre respuestas asociadas a mecanismos de reforzamiento positivo, y por el otro, las modificaciones ejercidas por la administración de la sustancia sobre los sistemas opioides. Se enumeran a continuación algunas de las evidencias que apoyan esta hipótesis:

- 1) El hipotálamo, el *septum*, y el núcleo *accumbens*, regiones cerebrales que juegan un papel importante en los efectos reforzadores positivos de muchas drogas de abuso, son ricas en encefalinas y endorfinas (26) (Figura 1).
- 2) Los opiáceos afectan la preferencia y el consumo de alcohol dependiendo de la dosis administrada y de la previa exposición a éstos. La administración

de bajas dosis de agonistas de receptores opiáceos del tipo mu, como la morfina, aumentan la preferencia y la ingesta de alcohol en animales (63,76), mientras que dosis moderadas-altas las reducen (74). Por otra parte, en condiciones de privación de opiáceos, los animales parecen compensarla aumentando la ingesta de alcohol (34). De la misma manera, individuos dependientes de opioides incluidos en terapias de sustitución (metadona), generalmente ingieren más alcohol (16).

- 3) Los antagonistas no específicos de receptores opiáceos, como la naloxona y la naltrexona, disminuyen consistentemente la auto-administración de alcohol en roedores y monos en una gran variedad de condiciones experimentales (20,22,54,63,71) y reducen tanto el número de episodios de recaídas como el tiempo de latencia entre ellos, en pacientes alcohólicos abstinentes (58,73).
- 4) La administración central y periférica de péptidos del tipo de las endorfinas y las encefalinas, así como la de análogos opiáceos, produce respuestas asociadas a mecanismos de reforzamiento positivo, mientras que la administración de antagonistas de opiáceos bloquea estas respuestas (2,4,68,72).
- 5) Numerosos estudios en animales y en humanos han demostrado que el alcohol altera la actividad del sistema opioide endógeno (26,71), como se verá más adelante.
- 6) Evidencias recientes sugieren una posible predisposición genética relacionada con el consumo de alcohol, tanto en roedores como en el hombre (13,28), que puede estar asociada con una responsividad aumentada del sistema opioide al alcohol.

El conjunto de estos datos indica que la activación del sistema opioide en respuesta a la ingesta de alcohol puede aumentar el valor hedónico y el efecto reforzador de la sustancia, lo cual a su vez incrementaría la ingesta de alcohol. Este tipo de mecanismo podría ser importante para el establecimiento eventual de una conducta adictiva.

Existen varios mecanismos a través de los cuales el alcohol puede modificar la transmisión de péptidos opioides en el cerebro, los cuales se detallan a continuación.

Mecanismos de activación del sistema opioide por alcohol

Se ha postulado que la activación del sistema opioide por alcohol puede llevarse a cabo a través de varios mecanismos que involucran un aumento en la actividad de los receptores opiáceos (71), ya sea a través de una estimulación de la liberación de opioides, que por lo tanto estimularía indirectamente la actividad de los receptores opiáceos, o bien, aumentando directamente la sensibilidad de éstos a opioides endógenos.

Se revisan a continuación tres aspectos importantes de la transmisión de péptidos opioides. La mayor parte de la información al respecto proviene de estudios realizados en líneas de roedores con distintas preferencias por alcohol.

Biosíntesis de péptidos opioides. Se conoce muy poco sobre la expresión de los genes asociados a la

síntesis de los precursores de los péptidos opioides en relación a los mecanismos de activación del sistema opioide por alcohol. El contenido de RNAm de Proopiomelanocortina (POMC) (precursor de la β -endorfina y otros péptidos biológicamente activos) en la hipófisis y el hipotálamo de cepas de roedores que prefieren alcohol, es superior al detectado en las cepas correspondientes que no prefieren alcohol (13,29). De la misma manera, los niveles de péptidos derivados de POMC también son distintos en ambas líneas de ratas (29). Además, un tratamiento agudo con alcohol produce un mayor incremento en el contenido de RNAm de POMC en los lóbulos anterior y neurointermedio de la hipófisis de ratas P que en las ratas NP (20). Estos resultados sugieren por un lado, que el alcohol puede afectar la síntesis de péptidos opioides como la β -endorfina, y por otro, que existe una sensibilidad aumentada del sistema de endorfina al alcohol en las líneas de roedores que prefieren alcohol, la cual parece estar asociada con una predisposición genética hacia el alto consumo de la sustancia.

En el caso de la síntesis de los precursores de las encefalinas y las dinorfinas, no existe suficiente información en relación con las conductas de alto consumo de alcohol. Se han reportado diferencias en los niveles de encefalinas y dinorfinas en áreas mesolímbicas entre líneas de ratas que prefieren o no alcohol (57). El contenido de Met⁵-encefalina en la vía nigroestriatal es mayor en las ratas que prefieren alcohol (21). Existen grandes diferencias en los niveles de Met-encefalina-Arg⁶Phe⁷ en la hipófisis de ratas AA y ANA. La ingesta de alcohol produce un aumento en los niveles de Met-encefalina-Arg⁶Phe⁷ en el núcleo *accumbens* y la hipófisis, y una disminución de Leu-encefalina-Arg⁶ en el estriado de las ratas AA (57). Estos datos sugieren que existe una relación entre los niveles endógenos de péptidos opioides y la motivación diferencial para ingerir alcohol entre estas cepas de ratas.

Por otra parte, el contenido de RNAm de Preproenkefalina (Preproenk) es mayor en la parte anterior y menor en la zona posterior del estriado de las ratas P, en comparación con las ratas NP. Una exposición corta a alcohol disminuye los niveles de RNAm de Preproenk en la parte anterior del estriado de ambas cepas de ratas y aumenta los niveles en la parte posterior del estriado sólo en las ratas P (44). Los niveles de RNAm de Preproenk, la concentración de proenk y los niveles de Met⁵-encefalina son menores en el cerebro medio de ratones que prefieren alcohol que en los animales que no lo prefieren. Además, un alto consumo de alcohol en ratones que prefieren alcohol induce una mayor expresión de encefalinas en el estriado y el cerebro medio en comparación con animales de la misma cepa pero que no han sido previamente expuestos a la sustancia (55). Así, las encefalinas mesolímbicas son incrementadas después del consumo de alcohol de forma tal que una baja biosíntesis de éstas podría estar asociada con una vulnerabilidad aumentada al abuso de etanol en estos animales.

El conjunto de estos resultados muestra que la síntesis de péptidos opioides en el cerebro es afectada por la administración de alcohol en forma diferencial según la cepa de animales y la región cerebral estudia-

da. Sin embargo, no existe información sobre los efectos de la sustancia en ratas no seleccionadas genéticamente para manifestar una preferencia por alcohol. Sería importante estudiar los mecanismos de regulación de la biosíntesis de péptidos opioides por alcohol en las áreas cerebrales asociadas a procesos de reforzamiento y recompensa.

Liberación de péptidos opioides. A nivel neuroendócrino, el alcohol tiene efectos reforzadores a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y se ha mostrado que el consumo de la sustancia está asociado con la liberación de hormona adenocorticotrópica (ACTH), β -endorfina y glucocorticoides (46,56). Se ha propuesto que la liberación de estas hormonas podría estar relacionada con algunos de los efectos eufóricos y ansiolíticos del alcohol (46,61).

Diversos estudios en animales han mostrado que la exposición al alcohol modifica el contenido y la liberación de β -endorfina. La administración aguda intragástrica (59) o intraperitoneal (33) de alcohol, así como el tratamiento crónico con la sustancia (67), aumentan respectivamente, los niveles plasmáticos (33,59), hipotalámicos (59), y el contenido y la liberación *in vitro* de β -endorfina en la adenohipófisis (67). La aplicación de alcohol también aumenta la liberación del péptido de células hipotalámicas en cultivo (11,13). Por otra parte, los niveles basales de β -endorfina en el núcleo *accumbens* de las ratas P son inferiores a los detectados en las ratas NP, pero éstos son semejantes en el hipotálamo de estas cepas de ratas. Sin embargo, la administración crónica de alcohol aumenta los niveles de β -endorfina en el hipotálamo de las ratas P, mientras que éstos permanecen constantes en las NP (12). La liberación de β -endorfina en rebanadas de hipotálamo provenientes de ratones C57BL/6J (que prefieren alcohol) es más alta que la de ratones DBA/2 (que no prefieren alcohol), tanto en condiciones basales como después de la ingesta de alcohol (13).

En el caso del hombre, dosis moderadas de alcohol aumentan los niveles periféricos de β -endorfina en bebedores sociales con una historia familiar de dependencia de alcohol, mientras que la sustancia no afecta los niveles del péptido en sujetos sin historia familiar de dependencia (27).

Por otra parte, los procesos de liberación de otros péptidos opioides (como las encefalinas y las dinorfinas) en el cerebro no han sido prácticamente explorados en relación con las conductas de consumo de alcohol. Se puede pensar que el alcohol estimula la liberación de péptidos opioides en el cerebro, aumentándose así la motivación para consumir la sustancia (14). La liberación de dopamina del núcleo *accumbens* inducida por alcohol es bloqueada por antagonistas no específicos de receptores opiáceos, como la naltrexona (3), o por antagonistas selectivos del receptor opiáceo delta, como el compuesto ICI 174864 (75) y el naltrindol (1). Estos datos sugieren que el alcohol probablemente no estimula directamente la liberación de dopamina en las vías cerebrales de recompensa, sino que más bien estimula la liberación de péptidos opioides que a su vez activan al sistema dopaminérgico. Otros estudios indican también que la acción del alcohol no ocurre a través de una estimulación directa de la liberación de

dopamina de los campos terminales en el núcleo *accumbens* (65). Probablemente estos efectos tienen lugar en diferentes sitios y son mediados por distintos subtipos de receptores opiáceos. Según esta hipótesis, los antagonistas de receptores opiáceos impiden en parte el reforzamiento de alcohol a través de un mecanismo que previene la estimulación de la liberación de dopamina inducida por alcohol (14). Sería importante determinar si péptidos como las encefalinas participan en la regulación de estos eventos.

Activación de receptores opiáceos. Algunos estudios muestran que el alcohol tiene mayores efectos sobre subtipos particulares de receptores opiáceos y que la actividad de éstos depende de la dosis y del tiempo de exposición al alcohol. El etanol inhibe la unión de opiáceos más fuertemente a receptores delta (δ) que a receptores μ (μ) (32). Estudios *in vitro* muestran que dosis bajas de alcohol a largo plazo aumentan la unión de opiáceos a receptores μ , mientras que dosis altas la reducen (70). Sin embargo, la exposición al alcohol a largo plazo reduce la actividad de receptores μ en ratones (35). Por lo tanto, los efectos de dosis de alcohol a corto plazo probablemente contribuyen a los efectos reforzadores iniciales de la sustancia.

La administración de naloxona a ratas que prefieren alcohol suprime selectivamente y en forma dependiente de la dosis la ingesta de la sustancia, sin alterar la de agua (22). A bajas dosis, la naloxona es eficaz para antagonizar los receptores μ , con un ligero antagonismo de los receptores δ o kappa (κ), mientras que altas dosis antagonizan receptores μ y δ (7, 8). El hecho de que dosis altas de naloxona supriman el consumo de alcohol de manera más efectiva que las dosis bajas, sugiere que tanto los receptores μ como los δ juegan un papel importante en el comportamiento de ingesta de alcohol. Aún más, tanto la administración de naltrindol o ICI 174864, como la de β -funaltrexamina (un antagonista de acción prolongada selectivo de los receptores μ), suprime la ingesta de alcohol en líneas de ratas que prefieren alcohol (20,23). En el ratón, por el contrario, son los receptores δ los aparentemente involucrados en las conductas asociadas a ingesta de alcohol, ya que el naltrindol disminuye la ingesta de la sustancia en ratones C57BL/6, mientras que la administración de β -funaltrexamina no tiene efecto (41).

El alcohol también modifica la expresión de los receptores a opiáceos. Por ejemplo, la administración prolongada de alcohol aumenta tanto la unión al receptor como la abundancia del RNAm del receptor δ en células de neuroblastoma NG108-15 (9,38). La expresión de este receptor también se incrementa por la administración de naloxona (38), lo que indica que en estas células los transcritos del receptor δ están sujetos tanto a una regulación positiva homóloga (por naloxona) como heteróloga (por etanol).

En contraste, los niveles del RNAm para el receptor μ son muy semejantes en varias áreas del cerebro en ratas HAD y LAD (31), lo que sugiere que los niveles estables de este RNAm no están asociados a diferencias genéticas en el comportamiento de ingesta de alcohol.

Ya que las endorfinas tienen mayor afinidad por los receptores μ , y las endorfinas y las encefalinas por los receptores δ (7,8,62), y dado que los antagonistas de

receptores opiáceos, particularmente los selectivos para estos receptores, disminuyen el consumo de alcohol sin alterar la ingesta de agua y comida, se puede pensar que la activación de los sistemas endorfinérgico y encefalinérgico juega un papel importante en comportamientos relacionados con el mantenimiento de un alto consumo de alcohol.

El conjunto de estos datos sugiere entonces la participación de los receptores μ y δ en los mecanismos de reforzamiento del alcohol. Sería importante determinar las diferencias en los efectos del alcohol sobre estos receptores entre líneas de animales seleccionadas genéticamente de las que no han sido seleccionadas. Esta comparación resultaría especialmente útil en las áreas cerebrales implicadas en los procesos de recompensa, tanto a nivel de unión a receptores, como de expresión de los mismos.

Conclusiones y perspectivas

El conjunto de las evidencias anteriormente expuestas sugiere que los sistemas opioides en el cerebro actúan como mediadores de los efectos reforzadores positivos del alcohol. Esta modulación parece llevarse a cabo a través de la activación de vías opioides por el propio alcohol. De esta manera, puede pensarse que el alcohol podría afectar eventos específicos de la transmisión de péptidos opioides, y que estos efectos podrían ocurrir en áreas particulares del cerebro.

Se cuenta con alguna información relacionada con los efectos del alcohol sobre algunos de los sistemas endorfinérgicos, particularmente a nivel neuroendócrino. Sin embargo, los procesos de síntesis y liberación de otro tipo de péptidos opioides, como las encefalinas y las dinorfinas, así como la actividad de receptores opiáceos en regiones cerebrales específicas, han sido muy poco explorados en relación con las conductas de consumo de alcohol.

La liberación de encefalinas y dinorfinas constituye probablemente un evento importante en estos mecanismos, ya que existen evidencias que sugieren que el alcohol probablemente no estimula directamente la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (1,3, 65,75), sino que más bien ésta podría ser mediada por opioides liberados por acción del alcohol, que a su vez activan al sistema mesolímbico dopaminérgico. En este

sentido, sería indispensable demostrar que el alcohol estimula la liberación de péptidos opioides en las áreas cerebrales asociadas a las vías de recompensa. La biosíntesis de estos péptidos probablemente es otro factor clave en estos eventos, ya que los niveles de péptidos sintetizados determinan la disponibilidad de los mismos para ser liberados de las pozas intracelulares. Además, la actividad de los receptores μ y δ probablemente es afectada por el alcohol en forma específica en las áreas cerebrales implicadas en los procesos de recompensa. Se puede pensar que las modificaciones inducidas por el alcohol sobre estos receptores podrían darse a nivel de cambios en la afinidad por los ligandos endógenos, o bien, a nivel de alteraciones en el número de receptores (regulación positiva o negativa de receptores).

Además de estos eventos de la transmisión de péptidos opioides, otras etapas, como el transporte y el procesamiento de los precursores, la inactivación de los péptidos activos, y los mecanismos intracelulares de transducción que siguen a la activación de los receptores involucrados, podrían ser también afectadas en forma específica por el alcohol.

Determinar si los péptidos opioides funcionan como sustratos neurales en el comportamiento de un alto consumo de alcohol, así como elucidar las interacciones entre estos péptidos, la dopamina y otros neurotransmisores en las vías cerebrales de recompensa, son aspectos fundamentales para comprender los mecanismos de reforzamiento del alcohol.

Un extenso conocimiento de estos mecanismos permitiría modificar las propiedades reforzadoras del alcohol a través del uso de drogas específicas capaces de alterar la actividad del sistema opioide, así como la de otros sistemas de neurotransmisores en el cerebro. Esta posibilidad tiene una importancia especial desde el punto de vista clínico, ya que el uso de este tipo de sustancias, como ocurre actualmente con la naltrexona (69), representa una de las herramientas potenciales en el tratamiento del alcoholismo.

Agradecimientos

Agradecemos a Raúl Cardoso, de la División de Investigaciones en Neurociencias, su participación en la figura presentada en este manuscrito.

REFERENCIAS

1. ACQUAS E, MELONI M, DI CHIARA G: Blockade of δ -opioid receptors in the nucleus *accumbens* prevents ethanol-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol*, 230:239-241, 1993.
2. AMALRIC M, CLINE EJ, MARTINEZ JL Jr, BLOOM FE, KOOB GF: Rewarding properties of β -endorphin as measured by conditioned place preference. *Psychopharmacology* (Berl), 91:14-19, 1987.
3. BENJAMIN D, GRANT ER, POHORECKY LA: Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus *accumbens* in awake, freely moving rats. *Brain Res*, 621:137-140, 1993.
4. BOZARTH MA, WISE RA: Anatomically distinct opiate receptor fields mediate reward and physical dependence. *Science*, 224:516-517, 1984.
5. BRODIE MS, SHEFNER SA, DUNWIDDIE TV: Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area in vitro. *Brain Res*, 508:65-69, 1990.
6. CARBONI E, ACQUAS E, FRAU R, DI CHIARA G: Differential inhibitory effect of a 5-HT₃ antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol*, 164:515-519, 1989.
7. CHANG K-J, CUATRECASAS P: Heterogeneity and properties of opiate receptors. *Fed Proc*, 40:2729-2734, 1981.
8. CHANG K-J, COOPER BR, HAZUM E, CUATRECASAS P: Multiple opiate receptors: different regional distribution in the brain and differential binding of opiates and opioid peptides. *Mol Pharmacol*, 16:91-104, 1979.
9. CHARNESS ME, HU G, EDWARDS RH, QUERIMIT LA:

- Ethanol increases δ -opioid receptor gene expression in neuronal cell lines. *Mol Pharmacol*, 44:1119-1127, 1993.
10. DERKACH V, SUPRENANT A, NORTH RA: 5-HT₃ receptors are membrane ion channels. *Nature*, 339:706-709, 1989.
 11. DE WAELE J-P, GIANOULAKIS C: Effects of single and repeated exposures to ethanol on hypothalamic β -endorphin and CRH release by the C57BL/6 and DBA/2 strains of mice. *Neuroendocrinology*, 57:700-709, 1993.
 12. DE WAELE J-P, GIANOULAKIS C: Enhanced activity of the brain β -endorphin system by free-choice ethanol drinking in C57BL/6 but not DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol*, 258:119-129, 1994.
 13. DE WAELE J-P, PAPACHRISTOU DN, GIANOULAKIS C: The alcohol-preferring C57BL/6 mice present an enhanced sensitivity of the hypothalamic β -endorphin system to ethanol than the alcohol-avoiding DBA/2 mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 261:788-794, 1992.
 14. DI CHIARA G, ACQUAS E, TANDA G: Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: The dopamine-opioid link. *Alcohol*, 13:13-17, 1996.
 15. DI CHIARA G, IMPERATO A: Ethanol preferentially stimulates dopamine release in the nucleus *accumbens* of freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 115:131-132, 1985.
 16. EL-BASSEL N, SCHILLING RF, TURNBULL JE, SU K-H: Correlates of alcohol use among methadone patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 17:681-686, 1993.
 17. FADDA F, ARGIOLOS A, MELIS MR, SERRA G, GESSA GL: Differential effects of acute and chronic ethanol on dopamine metabolism in frontal cortex, caudate nucleus and substantia nigra. *Life Sci*, 27:979-986, 1980.
 18. FADDA F, GARAU B, MARCHEI F, COLOMBO G, GESSA GL: MDL 72222, a selective 5-HT₃ receptor antagonist, suppresses voluntary ethanol consumption in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol*, 26:107-110, 1991.
 19. FADDA F, MOSCA E, COLOMBO G, GESSA GL: Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. *Life Sci*, 44:281-287, 1989.
 20. FROEHLICH JC: Genetic factors in alcohol self-administration. *J Clin Psychiatry*, 56(supl. 7):15-23, 1995.
 21. FROEHLICH JC, HARTS J, LUMENG L, LI T-K: Naloxone attenuation of voluntary alcohol consumption. *Alcohol Alcohol (Suppl.)*: 333-337, 1987.
 22. FROEHLICH JC, HARTS J, LUMENG L, LI T-K: Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav*, 35:385-390, 1990.
 23. FROEHLICH JC, ZWEIFEL M, HARTS J, LUMENG L, LI T-K: Importance of delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. *Psychopharmacology (Berl)*, 103:467-472, 1991.
 24. FRYE GD, BREESE GR: An evaluation of the locomotor stimulating action of ethanol in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 75:372-379, 1981.
 25. GESSA GL, MUNTONI F, COLLU M, VARGIU L, MEREU G: Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res*, 348:201-203, 1985.
 26. GIANOULAKIS C: Endogenous opioids and excessive alcohol consumption. *J Psychiatry Neurosci*, 18:148-156, 1993.
 27. GIANOULAKIS C, ANGELOGIANNI P, MEANEY M, THAVUNDAYIL J, TAWAR V: Endorphins in individuals with high and low risk for development of alcoholism. En: Reid LD (ed). *Opioids, Bulimia, and Alcohol Abuse and Alcoholism*. Springer-Verlag, Nueva York, 229-247, 1990.
 28. GIANOULAKIS C, BELIVEAU D, ANGELOGIANNI P, MEANEY M, THAVUNDAYIL J, TAWAR V, DUMAS M: Different pituitary β -endorphin and adrenal cortisol response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. *Life Sci*, 45:1097-1109, 1989.
 29. GIANOULAKIS C, DE WAELE JP, KIIANMAA K: Differences in the brain and pituitary beta-endorphin system between the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 16:453-459, 1992.
 30. GILL K, AMIT Z: Serotonin uptake blockers and voluntary alcohol consumption: A review of recent studies. En: Galanter M (ed). *Recent Developments in Alcoholism*. Vol. 7, Plenum Press, Nueva York, 225-248, 1989.
 31. GONG J, LI X-W, LAI Z, FROEHLICH JC, YU L: Quantitative comparison of mu opioid receptor mRNA in selected CNS regions of alcohol naive rats selectively bred for high and low alcohol drinking. *Neurosci Lett*, 227:9-12, 1997.
 32. HILLER JM, ANGEL LM, SIMON EJ: Multiple opiate receptors: alcohol selectively inhibits binding to delta receptors. *Science*, 214:468-469, 1981.
 33. HO AKS, ALLEN JP: Alcohol and the opiate receptor: interactions with the endogenous opiates. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 1:53-75, 1981.
 34. HO AKS, CHEN RCA, MORRISON JM: Interactions of narcotics, narcotic antagonists, and ethanol during acute, chronic, and withdrawal states. *Ann NY Acad Sci*, 281:297-310, 1976.
 35. HOFFMAN PL, URWYLER S, TABAKOFF B: Alterations in opiate receptor function after chronic ethanol exposure. *J Pharmacol Exp Ther*, 222:182-189, 1982.
 36. HUNT WA: Neuroscience research: How has it contributed to our understanding of alcohol abuse and alcoholism? A review. *Alcohol Clin Exp Res*, 17:1055-1065, 1993.
 37. IMPERATO A, DI CHIARA G: Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus *accumbens* of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther*, 239:219-228, 1986.
 38. JENAB S, INTURRISI CE: Ethanol and naloxone differentially upregulate delta opioid receptor gene expression in neuroblastoma hybrid (NG108-15) cells. *Mol Brain Res*, 27:95-102, 1994.
 39. JOYCE EM, IVERSEN SD: The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neurosci Lett*, 14:207-212, 1979.
 40. KALIVAS PW, WIDERLÖV E, STANLEY D, BREESE G, PRANGE AJ Jr: Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 227:229-237, 1983.
 41. LÉ AD, POULOS CX, QUAN B, CHOW S: The effects of selective blockade of delta and mu opiate receptors on ethanol consumption by C57BL/6 mice in a restricted access paradigm. *Brain Res*, 630:330-332, 1993.
 42. LEVY AD, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Microinjection of sulphiride into the nucleus *accumbens* increases ethanol drinking in alcohol-preferring P rats. En: Kalant H, Khanna JM, Israel Y (eds). *Advances in Biomedical Alcohol Research*. Pergamon Press, Oxford, 417-420, 1991.
 43. LEWIS MJ, PERRY LB, JUNE HL, GARNETT ML, PORRINO LJ: Regional changes in functional brain activity with ethanol stimulant and depressant effects. *Soc Neurosci Abstr*, 16: 459, 1990.
 44. LI X-W, LI T-K, FROEHLICH JC: The enkephalinergic system and alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res*, 16:359, 1992.
 45. LOVINGER DM, WHITE G: Ethanol potentiation of 5-hydroxytryptamine, receptor-mediated ion current in neuroblastoma cells and isolated adult mammalian neurons. *Mol Pharmacol*, 40:263-270, 1991.
 46. LUKAS SE, MENDELSON JH: Electroencephalographic activity and plasma ACTH during ethanol-induced euphoria. *Biol Psychiatry*, 23:141-148, 1988.
 47. MCBRIDE WJ, MURPHY JM, GATTO GJ, LEVY AD, LUMENG L, LI T-K: Serotonin and dopamine systems regulating alcohol intake. En: Kalant H, Khanna JM, Israel Y (eds). *Advances in Biomedical Alcohol Research*. Pergamon Press, Oxford, 411-416, 1991.
 48. MCBRIDE WJ, MURPHY JM, LUMENG L, LI T-K: Serotonin and ethanol preference. *Recent Dev Alcohol*, 7:187-209, 1989.
 49. MCBRIDE WJ, MURPHY JM, LUMENG L, LI T-K: Serotonin, dopamine, and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats. *Alcohol*, 7:199-205, 1990.
 50. MEREU G, FADDA F, GESSA GL: Ethanol stimulates the

- firing rate of nigral dopaminergic neurons in unanesthetized rats. *Brain Res*, 292:63-69, 1984.
51. MURPHY JM, MCBRIDE WJ, GATTO GJ, LUMENG L, LI T-K: Effects of acute ethanol administration on monoamine and metabolite content in forebrain regions of ethanol-tolerant and -nontolerant alcohol-preferring (P) rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 29:169-174, 1988.
 52. MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Regional brain levels of monoamines in alcohol-preferring and -nonpreferring lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 16:145-149, 1982.
 53. MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Contents of monoamines in forebrain regions of alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 26:389-392, 1987.
 54. MYERS RD, BORG S, MOSSBERG R: Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. *Alcohol*, 3:383-388, 1986.
 55. NG GYK, O'DOWD BF, GEORGE SR: Genotypic differences in mesolimbic enkephalin gene expression in DBA/2J and C57BL/6J inbred mice. *Eur J Pharmacol*, 311:45-52, 1996.
 56. NORTH RH, WALTER RM: The effects of ethanol on the endocrine system. *Med Clin North Am*, 68:133-146, 1984.
 57. NYLANDER I, HYYTIÄ P, FORSANDER O, TERENIUS L: Differences between alcohol-preferring (AA) and alcohol-avoiding (ANA) rats in the prodynorphin and proenkephalin systems. *Alcohol Clin Exp Res*, 18:1272-1279, 1994.
 58. O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G, SCHOTTENFELD RS, MEYER RE, ROUSANVILLE B: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 49:881-888, 1992.
 59. PATEL VA, POHORECKY LA: Acute and chronic ethanol treatment on beta-endorphin and catecholamine levels. *Alcohol*, 6:59-63, 1989.
 60. PFEFFER AO, SAMSON HH: Haloperidol and apomorphine effects on ethanol reinforcement in free feeding rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 29:343-350, 1988.
 61. POHORECKY LA: Stress and alcohol interaction. *Alcohol Clin Exp Res*, 15:438-459, 1991.
 62. RAYNOR K, KONG H, CHEN Y, YASUDA K, YU L, BELL GI, REISINE T: Pharmacological characterization of the cloned κ -, δ -, and μ opioid receptors. *Mol Pharmacol*, 45:330-334, 1994.
 63. REID LD, HUNTER GA: Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol*, 1:33-37, 1984.
 64. RUSSELL VA, LAMM MCL, TALJAARD JJJ: Effect of ethanol on (3 H) dopamine release in rat nucleus accumbens and striatal slices. *Neurochem Res*, 13:487-492, 1988.
 65. SAMSON HH, HODGE CW: The role of the mesoaccumbens dopamine system in ethanol reinforcement: studies using the techniques of microinjection and voltammetry. *Alcohol Alcohol (Supl)*, 2:469-474, 1993.
 66. SCHULTEIS G, KOOB G: Dark side of drug dependence. *Nature*, 371:108-109, 1994.
 67. SEIZINGER BR, BOVERMANN K, HÖLLT V, HERZ A: Enhanced activity of the β -endorphinergic system in the anterior and neurointermediate lobe of the rat pituitary after chronic treatment with ethanol liquid diet. *J Pharmacol Exp Ther*, 230:455-461, 1984.
 68. SHIPPENBERG TS, HERZ A, SPANAGEL R, BALS-KUBIK R, STEIN C: Conditioning of opioid reinforcement: neuroanatomical and neurochemical substrates. *Ann NY Acad Sci*, 654:347-356, 1992.
 69. SWIFT RM: Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *J Clin Psychiatry*, 56(supl. 7):24-29, 1995.
 70. TABAKOFF B, HOFFMAN PL: Alcohol interactions with brain opiate receptors. *Life Sci*, 32:197-204, 1983.
 71. ULM RR, VOLPICELLI JR, VOLPICELLI LA: Opiates and alcohol self-administration in animals. *J Clin Psychiatry*, 56 (supl. 7):5-14, 1995.
 72. VAN WOLFSWINKEL L, VAN REE JM: Differential effect of naloxone on food and self-stimulation rewarded acquisition of a behavioral response pattern. *Pharmacol Biochem Behav*, 23:199-202, 1985.
 73. VOLPICELLI JR, ALTERMAN AI, HAYASHIDA M, O'BRIEN CP: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49:876-880, 1992.
 74. VOLPICELLI JR, ULM RR, HOPSON N: Alcohol drinking in rats during and following morphine injections. *Alcohol*, 8:289-292, 1991.
 75. WIDDOWSON PS, HOLMAN RB: Ethanol-induced increase in endogenous dopamine release may involve endogenous opiates. *J Neurochem*, 59:157-163, 1992.
 76. WILD KD, REID LD: Modulation of ethanol-intake by morphine: evidence for a central site of action. *Life Sci*, 47:PL49-PL54, 1990.
 77. WISE RA: Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol Biochem Behav*, 13(supl. 1):213-223, 1980.
 78. WISE RA, BOZARTH MA: A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94:469-492, 1987.
 79. WOZNIAK KM, PERT A, LINNOILA M: Antagonism of 5-HT₃ receptors attenuates the effects of ethanol on extracellular dopamine. *Eur J Pharmacol*, 187:287-289, 1990.
 80. YAKEL JL, JACKSON MB: 5-HT₃ receptors mediate rapid responses in cultured hippocampus and a clonal cell line. *Neuron*, 1:615-621, 1988.
 81. YANAI J, SHAAANANI R, PICK CG: Altered brain sensitivity to ethanol in mice after MPTP treatment. *Alcohol*, 12:127-130, 1995.

DIRECTORIO DEL INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA

- Dr. Ramón de la Fuente
Director Emérito
- Dr. Gerardo Heinze Martín
Director General
- Dr. Humberto Nicolini S.
Jefe de la División de Investigaciones Clínicas
- Dr. Augusto Fernández-Guardiola
Jefe de la División de Investigaciones en Neurociencias
- Dra. Ma. Elena Medina-Mora
Jefe de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales
- Dr. José García Marín
Jefe de la División de Servicios Clínicos
- Dra. Blanca E. Vargas
Jefe de la División de Enseñanza